

INFORMACION PARA PRESCRIBIR AMPLIA

MINULET®
Gestodeno/Etinilestradiol
Tabletas
75 mcg/20 mcg

1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

Minulet®

2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Gestodeno/Etinilestradiol

3. FORMA FARMACEUTICA Y FORMULACION

Tabletas
Fórmula:

Cada tableta de Minulet 75/20 contiene:

Gestodeno	75 mcg
Etinilestradiol	20 mcg
Excipiente cbp	1 tableta

4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Prevención del embarazo.

5. FARMACOCINETICA Y FARMACODINAMIA

A. Clínica

Farmacología Clínica

Los anticonceptivos orales combinados (AOCs) actúan por supresión de las gonadotropinas. Aunque el mecanismo primario de este efecto es la inhibición de la ovulación, otras acciones incluyen cambios en el moco cervical (que dificulta aún más la entrada de los espermatozoides al útero) y en el endometrio (que reducen la probabilidad de implantación).

Cuando se toman de manera consistente y correcta, el rango de probabilidad de fallo para los AOCs es 0.1% al año; sin embargo, el rango de fallo durante el uso típico es de 5% para todos los tipos de anticonceptivos orales. La eficacia de la mayoría de los métodos anticonceptivos depende de si son utilizados adecuadamente. La falla del método es más probable si se omiten tabletas de AOCs.

Los siguientes beneficios no anticonceptivos, están apoyados por estudios epidemiológicos que principalmente utilizaron formulaciones de AOCs que contenían dosis mayores a 35 µg de etinilestradiol (EE) o 50 µg de mestranol:

EFFECTOS SOBRE LA MENSTRUACIÓN

- Regularización en los ciclos menstruales.
- Disminución en la pérdida de sangre y en la incidencia de anemia ferropriva.
- Disminución en la incidencia de dismenorrea.

EFFECTOS RELACIONADOS A LA INHIBICIÓN DE LA OVULACIÓN

- Menor incidencia de quistes ováricos funcionales.
- Menor incidencia de embarazos ectópicos.

OTROS EFECTOS

- Menor incidencia de fibroadenomas y enfermedad mamaria fibroquística.
- Menor incidencia de enfermedad inflamatoria pélvica aguda.
- Menor incidencia de cáncer de endometrio.
- Menor incidencia de cáncer ovárico
- Menor severidad en el acné

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Minulet* 75/20

EE

- Se absorbe rápida y completamente en el tracto gastrointestinal
- Biodisponibilidad: aproximadamente 40% - 60%
- Las concentraciones plasmáticas pico se alcanzan en 1-2 horas

G

- Se absorbe rápida y completamente en el tracto gastrointestinal
- Biodisponibilidad: aproximadamente 99%
- Las concentraciones plasmáticas pico se alcanzan en 1 posterior a la ingestión.

Distribución

Minulet *75/20

EE

- Se une extensamente a la albúmina plasmática (aproximadamente 98%).
- Induce un incremento en las concentraciones plasmáticas de la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG).
- Las condiciones en estado estable se alcanzan durante la segunda mitad del ciclo del tratamiento cuando los niveles plasmáticos del medicamento aumentan en aproximadamente 25 –50% (comparados con una dosis única).

G

- Se fija principalmente a la SHBG (50-70%) y, en menor grado, a la albúmina plasmática.
- Solamente cerca de un 1-2% de la concentración plasmática total del medicamento se presenta como esteroide libre.

- El incremento que induce el EE en la SHBG produce un incremento de la fracción fijadora del SHBG y una disminución de la fracción fijadora de albúmina.
- Las concentraciones en estado estable se alcanzan durante la segunda mitad del ciclo del tratamiento, cuando los niveles plasmáticos del medicamento aumentan cerca de tres a cinco veces.

Metabolismo

Minulet* 75/20

EE

- Sujeto a conjugación pre sistémica (mucosa del intestino delgado, hígado) y circulación enterohepática.
- La mayor reacción de oxidación es la 2-hidroxilación por las enzimas del citocromo P450
- Se forman una extensa variedad de metabolitos hidroxilados y metilados; éstos se encuentran presentes ya sea en forma libre o como conjugados con glucurónido y sulfato.

G

- Se metaboliza completamente por reducción del grupo 3-keto y la doble ligadura de Δ -4, y por un número de pasos de hidroxilación.
- Cuando se administra de forma concomitante con EE, no hay evidencia de que la presencia del gestodeno tenga ningún efecto significativo en la cinética del EE

Eliminación

Minulet* 75/20

EE

- Los niveles plasmáticos disminuyen en dos fases
- Vida media de eliminación: aproximadamente 16-18 horas
- Los metabolitos conjugados con glucurónido o sulfato, se eliminan principalmente en las heces que en la orina.

G

- Los niveles plasmáticos disminuyen en dos fases
- Vida media de eliminación: aproximadamente 20-28 horas durante administraciones repetidas
- Los metabolitos se eliminan principalmente en la orina que en las heces.

1. CONTRAINDICACIONES

Los AOCs no deberán usarse en mujeres con:

- Antecedentes o presencia de Trombosis venosa profunda.
- Antecedentes o presencia de Tromboembolia.
- Enfermedad cerebrovascular o enfermedad arterial coronaria.
- Valvulopatía trombogénica.
- Alteraciones trombogénicas rítmicas.
- Trombofilias hereditarias o adquiridas
- Dolor de cabeza con síntomas focales neurológicos, tales como aura
- Diabetes con compromiso vascular.
- Hipertensión no controlada.

- Sospecha o diagnóstico de cáncer de mama o de otra neoplasia estrógeno-dependiente.
- Adenomas o carcinomas hepáticos o enfermedad hepática activa hasta que el funcionamiento no retorne a niveles normales
- Sangrados vaginales no diagnosticados.
- Antecedentes o presencia de pancreatitis asociada a hipertrigliceridemia.
- Sospecha o diagnóstico de embarazo.
- Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de **Minulet®**.

Los AOC están contraindicados para la administración concomitante con ciertos medicamentos antivirales contra el virus de la hepatitis C (VHC), tales como ombitavir, paritaprevir, ritonavir y dasabuvir (ver sección Precauciones Generales- Neoplasia hepática/enfermedad hepática/hepatitis C)

2. PRECAUCIONES GENERALES

Examen médico

Antes de iniciar el uso de un AOC, se deberá llevar a cabo una historia individual, historia familiar, examen físico, incluyendo la determinación de la presión sanguínea. Deberá llevarse a cabo un examen de las mamas, hígado, extremidades y órganos pélvicos. Se deberá realizar un frotis de Papanicolaou si la paciente ha sido sexualmente activa o si se indica de otra forma.

Este examen deberá repetirse por lo menos anualmente durante el uso de los AOCs.

La primera visita de seguimiento deberá ser tres meses después de que se prescribió el AOC. En cada visita anual, el examen deberá incluir aquellos procedimientos que fueron llevados a cabo en la visita inicial, como se describió previamente

Efectos en lípidos y carbohidratos

Se ha reportado intolerancia a la glucosa en usuarias de AOCs. Se deberá realizar un monitoreo cercano en mujeres con intolerancia a la glucosa o diabetes mellitus. Ver sección **Contraindicaciones**

Mientras están ingiriendo anticonceptivos una pequeña proporción de mujeres tendrán cambios adversos en los lípidos. Se deberá de considerar en mujeres con dislipidemias no controladas, el uso de control de la natalidad no hormonal. Se puede presentar hipertrigliceridemia persistente en una pequeña proporción de usuarias. La elevación de los triglicéridos en usuarias de AOCs plasmáticos puede llevar a pancreatitis y otras complicaciones.

Los estrógenos incrementan las lipoproteínas de alta densidad séricas (HDL) mientras que la disminución de HDL sérico se ha reportado con muchos de los progestágenos. Algunas progestinas pueden elevar las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y llevar a un menor control de las hiperlipidemias. El efecto neto de los AOCs depende del balance alcanzado entre las dosis y naturaleza de estrógenos y progestinas, y la cantidad absoluta de la progestina utilizada en el AOC. Deberá considerarse la cantidad de ambas hormonas para la selección del AOC.

Si se ha seleccionado el uso de un AOC en mujeres con tratamiento para hiperlipidemias, éstas deberán ser estrechamente monitoreadas.

Sangrado genital

En algunas mujeres, el sangrado por supresión no se presenta durante el intervalo libre de tabletas. Si el AOC no se ha utilizado conforme a las indicaciones previas al primer sangrado por

supresión, o si no se han presentado 2 sangrados consecutivos, la ingestión de las tabletas deberá discontinuarse y utilizar un método de control de la natalidad no hormonal hasta que la posibilidad de embarazo sea descartada.

Especialmente durante los 3 primeros meses de uso, las usuarias podrían presentar sangrados/manchados espontáneos. El tipo y dosis de progestina son importantes. Si este sangrado persiste o recurre, deberán descartarse otras causas no hormonales a través de medidas diagnósticas adecuadas para eliminar embarazo, proceso infeccioso, malignidad u otras condiciones. Si se ha descartado cualquier patología se puede continuar con los AOCs o cambiar a otra formulación.

Algunas mujeres pueden presentar amenorrea posterior al uso de AOCs (posiblemente con anovulación) u oligomenorrea, especialmente cuando preexistía tal condición.

Depresión

Las pacientes con antecedentes de depresión deberán ser cuidadosamente monitoreadas e interrumpir el medicamento si la depresión recurre a un grado serio. Si la paciente presenta una depresión significativa mientras utiliza AOCs deberá suspenderlo y utilizar un método de control de la natalidad alternativo alerno e intentar determinar si los síntomas están relacionados al medicamento.

Uso pediátrico

Se ha establecido la seguridad y eficacia de los AOCs en mujeres en edad reproductiva. El uso de estos productos antes de la menarquia no está indicado.

Uso geriátrico

Los AOCs no están indicados para el uso en mujeres postmenopáusicas.

Otros

Deberá aclararse a las pacientes que este producto no protege contra las infecciones por VIH (SIDA) u otras enfermedades de transmisión sexual.

La diarrea y/o vómito puede reducir la absorción hormonal dando por resultado una disminución en la concentración sérica. (Ver **Precauciones generales** y **Dosis y vía de administración**)

ADVERTENCIAS ESPECIALES

Fumar cigarrillos incrementa el riesgo de reacciones adversas cardiovasculares serias en usuarias de AOCs. Este riesgo aumenta con la edad y en fumadoras (en estudios epidemiológicos, fumar 15 o más cigarrillos por día se asoció con un incremento en el riesgo) y es mucho más marcado en mujeres mayores de 35 años de edad. Deberá aconsejarseles enfáticamente que dejen de fumar.

a. Trombosis Arterial y Venosa y Tromboembolismo

El uso de AOCs se asocia con un incremento en el riesgo de trombosis arterial y venosa y eventos tromboembólicos.

Con el afán de mantener los buenos principios terapéuticos se debe minimizar la exposición a los estrógenos y progestinas. En particular, para cualquier combinación de estrógenos/progestina, el régimen de dosificación prescrito debe ser el que contenga la menor cantidad de estrógenos y progestinas compatibles con la menor tasa de fracasos y las necesidades de las pacientes por individual.

Las nuevas usuarias de AOCs deberán iniciar con aquellas preparaciones que tengan menos de 50 mcg de estrógenos.

- **Trombosis Venosa y Tromboembolismo**

El uso de AOCs incrementa el riesgo de trombosis venosa y eventos tromboembólicos. El reporte de eventos incluye trombosis venosa profunda y embolia pulmonar. Para información sobre trombosis vascular de la retinal, ver la sección de Lesiones Oculares.

El uso de cualquier AOC conlleva un incremento en el riesgo de eventos de trombosis venosa y tromboembolismo comparado con las no usuarias. El exceso de riesgo es mayor durante el primer año que una mujer usa por primera vez un anticonceptivo oral combinado. Este incremento en el riesgo es menor al riesgo de eventos de trombosis venosa y tromboembolismo asociados con el embarazo, estimado en 60 casos por 100,000 mujer-años. El tromboembolismo venoso es fatal en 1-2% de los casos.

Los estudios epidemiológicos han mostrado que la incidencia de tromboembolismo venoso en usuarias de anticonceptivos orales con dosis bajas de estrógenos (<50 mcg etinilestradiol) se encuentran en un rango de 20 a 40 casos por 100,000 mujeres-años; la estimación de este riesgo varía dependiendo de la progestina. Esto compara con 5 a 10 casos por 100,000 mujeres-años para las no-usuarias.

Varios estudios epidemiológicos han demostrado que las mujeres que utilizan AOCs que contienen etinilestradiol y una progestina tal como el gestodeno, están en un riesgo mayor de eventos de trombosis venosa y tromboembolismo comparadas con las mujeres que utilizan AOCs que contienen menos de 50µg de etinilestradiol y la progestina levonorgestrel. Sin embargo, los datos de otros algunos estudios adicionales no han demostrado este riesgo incrementado.

Para los AOCs que contienen gestodeno con 20 µg de etinilestradiol tales como el Minulet[®] 75/20 no hay datos del riesgo comparativo de eventos trombóticos venosos o tromboembólicos. Toda esta información debe ser tomada en cuenta cuando se prescribe un AOC.

En mujeres con condiciones predisponentes a trombosis venosa o tromboembolismo el riesgo de eventos de trombosis venosa y tromboembolismo se incrementa aún más. Se debe tener precaución cuando se prescriben AOCs a estas mujeres.

Algunos ejemplos de estas condiciones son:

- Obesidad.
- Cirugía o traumatismo con mayor riesgo de trombosis.
- Parto reciente o aborto del segundo trimestre.
- Inmovilización prolongada.
- Conforme avanza la edad.

Más factores de riesgo, que representan contraindicaciones para el uso de AOCs, se encuentran listados en la sección de **Contraindicaciones**.

Se ha reportado un aumento en el riesgo relativo, dos a cuatro veces, de complicaciones tromboembólicas postoperatorias en las usuarias de AOCs. El riesgo relativo de trombosis venosa en mujeres con predisposiciones es del doble comparado con mujeres sin tales condiciones. De ser posible, los AOCs deben suspenderse:

- cuatro semanas antes y hasta dos semanas después, de una cirugía electiva con aumento en el riesgo de trombosis y,
- durante la inmovilización prolongada.

Porque el período posparto inmediato se asocia con un incremento en el riesgo de tromboembolismo, el uso de AOCs deberá iniciarse no antes del día 28 posterior al parto en una mujer que no esté lactando o un aborto del segundo trimestre del embarazo.

- **Trombosis Arterial y Tromboembolismo**

El uso de AOCs incrementa el riesgo de trombosis arterial y eventos tromboembólicos. Los reportes incluyen infarto al miocardio y eventos cerebrovasculares (hemorragia e isquemia cerebral accidente isquémico transitorio).

En mujeres con factores de riesgo, se incrementa el riesgo de trombosis arterial y eventos tromboembólicos.

Los AOCs deberán prescribirse con mucha cautela en mujeres con factores de riesgo para trombosis arterial y eventos tromboembólicos.

Algunos ejemplos de estas condiciones son:

- Tabaquismo
- Hipertensión
- Hiperlipidemias
- Obesidad
- Conforme avanza la edad.

Aquellas usuarias de AOCs y que padecen migraña (particularmente migraña con aura), pueden tener mayor riesgo de apoplejía (Ver sección **Contraindicaciones**).

Más factores de riesgo, que representan contraindicaciones para el uso de AOCs, se enlistan en las contraindicaciones

b. Lesiones Oculares.

Existen reportes de trombosis vascular retinal y el uso de AOCs que pueden llevar a una pérdida de la visión parcial o total. Deberán discontinuarse los AOCs y evaluarse inmediatamente la causa si se presentan signos o síntomas tales como cambios visuales, proptosis o diplopia, papiledema o lesión vascular retinal.

c. Presión Arterial.

Se ha reportado incremento de la presión arterial en mujeres que toman AOCs.

Es preferible administrar otro tipo método de control de la natalidad en mujeres hipertensas, historia de hipertensión o enfermedades relacionadas a la hipertensión (incluyendo algunas enfermedades renales). Si en estos casos se utilizaran los AOCs, se recomienda realizar un monitoreo muy cercano y si se presentara un incremento en la presión arterial, se deberán discontinuar los AOCs.

La presión sanguínea elevada está asociada a el uso de AOC y generalmente se normaliza una vez que se descontinúa, y luego al parecer no hay diferencia en la presencia de hipertensión entre los que usan y los que nunca han usado.

Los AOCs están contraindicados en mujeres con hipertensión no controlada. Ver sección de Contraindicaciones.

d. Carcinoma de los órganos reproductores

- **Cáncer cervical**

El factor de riesgo más importante para el cáncer cervical es la infección persistente del virus del papiloma humano.

Algunos estudios sugieren que el uso de AOCs se ha asociado a un incremento en el riesgo de neoplasia cervical intraepitelial o cáncer cervical invasivo en algunas poblaciones de mujeres. Por ejemplo, los resultados de un meta-análisis de 24 estudios epidemiológicos indicaron que entre las usuarias actuales de anticonceptivos orales, el riesgo relativo de cáncer cervical invasivo incrementó con el incremento de la duración del uso. El riesgo relativo para 5 o más años de uso contra nunca-usarlo fue 1.90 (95% intervalo de confianza 1.69-2.13). El riesgo relativo disminuyó después de dejar de usarlo y por 10 o más años no fue significativamente diferente del de las nunca-usuarias. Sin embargo, existe aún la controversia sobre el grado en el cual tales hallazgos pueden deberse a diferencias en la conducta sexual y a otros factores. En los casos de sangrado genital anormal no diagnosticado, está indicado realizar medidas diagnósticas adecuadas.

- **Cáncer de mama**

Los factores de riesgo establecidos para el desarrollo de cáncer de mama incluyen la edad, historia familiar, obesidad, nuliparidad, y la edad tardía del primer embarazo a término.

Se realizó un meta-análisis de 54 estudios epidemiológicos, el cual reportó un riesgo relativo ligeramente elevado (RR= 1.24) de cáncer de mama diagnosticado en usuarias de AOCs, comparado con mujeres que nunca los han usado. El riesgo desaparece gradualmente durante el curso de los diez años subsiguientes a la interrupción del uso de AOCs. Estos estudios no otorgan evidencia de una causalidad. El patrón observado en el incremento en el riesgo relativo del diagnóstico de cáncer de mama, pudiera deberse a una detección más temprana de cáncer de mama en usuarias de AOCs (debido a un monitoreo clínico más regular), a los efectos biológicos de los AOCs, o a una combinación de ambos factores. Debido a que el cáncer de mama es raro en mujeres menores a 40 años de edad, el exceso en el número de diagnósticos adicionales de cáncer de mama en usuarias actuales y recientes de AOCs es menor al riesgo de cáncer de mama que se presenta a lo largo de toda la vida. El diagnóstico de cáncer de mama en usuarias tiende a ser menos avanzado clínicamente, que los cánceres diagnosticados en quienes nunca fueron usuarias.

e. Neoplasia hepática/enfermedad hepática/hepatitis C

En casos muy raros y en casos extremadamente raros, se han asociado adenomas hepáticos y carcinoma hepatocelular, al uso de AOCs. El riesgo parece incrementarse con la duración del uso de los AOCs. La ruptura de los adenomas hepáticos puede causar la muerte por hemorragia intraabdominal. Las usuarias con antecedentes de colestasis relacionada a los AOCs y las que desarrollaron colestasis durante el embarazo tienen mayor tendencia a desarrollar colestasis con el uso de AOCs. Tales pacientes que usaron los AOCs deberán ser monitoreadas cuidadosamente, y el uso de AOC deberá ser discontinuado.

Se ha reportado daño hepatocelular con el uso de AOCs. La identificación temprana de los daños hepatocelulares relacionados con el medicamento podría disminuir la severidad de la hepatotoxicidad cuando el medicamento es discontinuado. Si se diagnostica un daño hepatocelular, las pacientes deberán detener el uso de su AOC, usar una forma no hormonal de contracepción y consultar a su médico.

Las alteraciones agudas o crónicas de la función hepática pueden necesitar la discontinuación del uso de los AOC hasta que la función hepática haya regresado a la normalidad.

Hepatitis C

Durante los ensayos clínicos tratados para infecciones por VHC con los medicamentos que contienen ombitasvir, paritaprevir, ritonavir y dasabuvir con o sin ribavirina, se observaron con más frecuencia elevaciones 5 veces mayores al límite superior normal (LSN) en las transaminasas (ALT) significativamente en mujeres que ingerían medicamentos con etinilestradiol, tales como AOC, (ver la sección Contraindicaciones e Interacciones medicamentosas y de otro género)..

f. Migrañas/cefaleas

El inicio o exacerbación de migraña o el desarrollo de cefalea con un nuevo patrón, que sea recurrente, persistente o severo, requiere suspender los AOCs y la evaluación de la causa.

Las mujeres que padecen migraña, particularmente migraña con aura, pueden tener mayor riesgo de apoplejía. (Ver sección **Contraindicaciones**)

g. Inmune

Angioedema

Los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar los síntomas de angioedema, particularmente en mujeres con angioedema hereditario.

3. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

No inicie o continúe el uso de MINULET[®] si existe o se sospecha embarazo.

Si el embarazo ocurre durante el uso de AOCs, éstos se deberán discontinuar. No hay evidencia concluyente de que los estrógenos y la progestina contenida en el AOC dañarán al niño en desarrollo si ocurre la concepción accidentalmente durante el uso de los AOC. Ver sección **Contraindicaciones**.

Pequeñas cantidades de anticonceptivos esteroidales y/o sus metabolitos se han identificado en la leche materna y algunos efectos adversos se han reportado en niños, incluyendo ictericia y aumento del tamaño de las mamas.

La lactancia puede verse afectada por los AOCs ya que los AOC pueden reducir la cantidad y cambiar la composición de la leche.

Por lo general, no se recomienda el uso de AOCs hasta que la madre haya destetado completamente a su hijo.

4. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Las reacciones adversas se enuncian en la Tabla en categorías de frecuencia CIOMS:

Muy comunes:	≥ 10%
Comunes:	≥ 1% y < 10%
No comunes:	≥ 0.1% y < 1%
Raras:	≥ 0.01% < 0.1%
Muy raras:	< 0.01%

El uso de AOCs se ha asociado con un riesgo incrementado de lo siguiente:

- Riesgo de eventos de trombosis arterial y venosa y tromboembolias incluyendo infarto al miocardio, apoplejía, trombosis venosa y embolia pulmonar.
- Riesgo de neoplasia cervical intraepitelial y cáncer cervical.
- Riesgo de diagnóstico de cáncer de mama.
- Riesgo de tumores hepáticos benignos (ej. Hiperplasia nodular focal, adenomas hepáticos)

Véase también PRECAUCIONES GENERALES.

Clase órgano o sistema	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	
Comunes	Vaginitis, incluyendo candidiasis
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas	
Muy raras	Carcinomas hepatocelulares
Trastornos del sistema inmune	
Rara	Reacciones anafilácticas/anafilactoides, incluyendo casos muy raros de urticaria, angioedema, y reacciones severas con síntomas respiratorios y circulatorios.
Muy raras	Exacerbación del lupus eritematoso sistémico.
Trastornos de la nutrición y metabolismo	
No comunes	Cambios en el apetito (aumento o disminución)
Raros	Intolerancia a la glucosa
Muy raros	Exacerbación de la porfiria
Trastornos psiquiátricos	
Comunes	Cambios en el humor, incluyendo depresión; cambios en la libido.
Trastornos del sistema nervioso	
Muy comunes	Dolor de cabeza, incluyendo migrañas.
Comunes	Nerviosismos; vértigo
Muy raros	Exacerbación de la corea
Trastornos oculares	
Raros	Intolerancia a los lentes de contacto
Muy raros	Neuritis óptica*; trombosis vascular retineana
Trastornos vasculares	
Muy comunes	Agravación de las venas varicosas
Trastornos gastrointestinales	
Comunes	Náusea; vómito; dolor abdominal
Poco comunes	Calambres abdominales; distensión abdominal
Muy raros	Pancreatitis, colitis isquémica
Desconocido	Enfermedad intestinal inflamatoria (Enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa)
Trastornos hepato-biliares	
Raros	Ictericia colestática
Muy raros	Trastornos de la vesícula biliar, incluyendo litiasis**
Desconocidos	Daño hepatocelular (ej., hepatitis, función hepática anormal)
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	

Frecuente	Acné
Poco frecuentes	Eritema; cloasma (melasma), que puede persistir; hirsutismo; alopecia
Raros:	Eritema nodoso
Muy raros:	Eritema multiforme
Trastornos renales y urinarios	
Muy raros:	Síndrome urémico hemolítico
Trastornos del sistema reproductor y mamario	
Muy frecuente	Sangrado/manchado espontáneo
Frecuente	Mastalgia; sensibilidad; aumento; agrandamiento; secreción mamaria; dismenorrea; cambios en el flujo menstrual; cambios en el ectropión cervical y secreción; amenorrea
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	
Frecuentes	Retención de líquidos/edema
Investigaciones	
Frecuentes	Cambios en peso (aumento o disminución)
Poco frecuentes	Aumentos en la presión sanguínea; cambios en los niveles séricos de lípidos, incluyendo hipertrigliceridemia
Raros	Disminución en los niveles séricos de folatos***

*La neuritis óptica puede ocasionar una pérdida parcial o completa de la visión.
** Los AOCs pueden agravar las enfermedades de vesícula biliar existentes y pueden acelerar el desarrollo de estas enfermedades en mujeres previamente asintomáticas.
*** Los niveles de folatos séricos puede disminuirse por la terapia con AOCs, lo cual puede resultar clínicamente significativo si la mujer se embaraza en un periodo corto posterior a la discontinuación.

5. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

Las interacciones entre Etinilestadiol (EE) y otros medicamentos pueden llevar a un aumento o disminución en las concentraciones séricas, respectivamente.

La administración concomitante con medicamentos que contienen ombitasvir, paritaprevir/ritonavir y dasabuvir, con o sin ribavirina, pueden aumentar el riesgo de elevaciones de ALT (ver Contraindicaciones y Precauciones generales: Neoplasia hepática/enfermedad hepática/hepatitis C).

Por lo tanto, las consumidoras de AOC deben cambiar a un método anticonceptivo alternativo (p. ej. Anticonceptivos que solamente contienen progestágenos o métodos no hormonales) antes de comenzar con el tratamiento con medicamentos antivirales contra VHC, tales como ombitasvir, paritaprevir, ritonavir y dasabuvir. Se puede reanudar la administración de AOC 2 semanas después de completar el tratamiento con un medicamento antiviral contra VHC.

La disminución en las concentraciones séricas del EE puede llevar a un aumento en la incidencia de sangrados espontáneos e irregularidades menstruales y, posiblemente, a una disminución en la eficacia de los AOCs.

Se recomienda, que durante el uso concomitante del EE y medicamentos que disminuyan sus concentraciones séricas, el uso de un método de control natal no hormonal (condón y espermaticidas) adicional a **Minulet**[®]. En caso de que se considere el uso prolongado de tales medicamentos, los AOCs no deberían de ser la primera opción anticonceptiva.

Después de discontinuar los medicamentos que llevan a una disminución en las concentraciones séricas del EE, se recomienda el uso un método anticonceptivo no hormonal por lo menos por 7 días. Es aconsejable que el método no hormonal de barrera se prolongue sobre todo si los medicamentos utilizados son inductores enzimáticos hepáticos que darán como resultado una disminución en las concentraciones séricas del EE. Puede tomar semanas para que la inducción enzimática cese lo cual dependerá de las dosis, duración y velocidad de eliminación del inductor.

Algunas sustancias que disminuyen las concentraciones séricas del EE son:

- Cualquier sustancia que disminuye el tránsito gastrointestinal y, por lo tanto, la absorción del EE.
- Inductores enzimáticos microsomaes hepáticos como: rifampicina, rifabutina, barbitúricos, primidona, fenilbutazona, fenitoína, dexametasona, griseofulvina, topiramato, algunos inhibidores de las proteasas, modafinil.
- *Hypericum perforatum* conocido también como Hierba de San Juan y ritonavir (posiblemente por inducción de enzimas hepáticas microsomaes).

Algunas sustancias que aumentan las concentraciones séricas del EE son:

- Atorvastatina
- Inhibidores competitivos para la sulfatación en la pared gastrointestinal, tales como el ácido ascórbico (Vitamina C) y paracetamol (acetaminofen).
- Sustancias que inhiben al citocromo P450 isoenzima CYP 3A4 tales como indinavir, fluconazol y troleandomicina*.

La troleandomicina puede incrementar el riesgo de colestasis intrahepática durante la coadministración de AOCs.

El EE puede interferir con el metabolismo de otros medicamentos al inhibir las enzimas microsomaes hepáticas o al inducir la conjugación hepática, particularmente la glucuronidación. Por lo anterior, las concentraciones plasmáticas y tisulares pueden aumentar (ciclosporina, teofilina, corticoides) o disminuir (ej., lamotrigina).

Se ha reportado que en pacientes que reciben flunarizina, el uso de AOCs incrementa el riesgo de galactorrea.

Se han notificado casos de embarazo cuando los AOCs fueron coadministrados con ciertos antibióticos (p. Ej., Ampicilina y otras penicilinas, tetraciclinas).

La Información para Prescribir de los medicamentos concomitantes deberá consultarse para identificar las interacciones potenciales.

*A pesar de que el ritonavir es un inhibidor del citocromo P-450 3A4, el tratamiento con ritonavir ha mostrado la disminución de las concentraciones (ver arriba)

6. ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO

Efectos en los parámetros de laboratorio.

El uso de anticonceptivos esteroides puede causar ciertos cambios fisiológicos que pueden reflejarse en los resultados de ciertas pruebas de laboratorio, incluyendo:

- parámetros bioquímicos del funcionamiento hepático (incluyendo una disminución en la bilirrubina y fosfatasa alcalina), función tiroidea (T_3 y T_4 total aumentada debido a la TBG aumentada, la captación de resina T_3 libre disminuida), función adrenal (cortisol plasmático aumentado, incremento en la globulina fijadora de cortisol, disminución en la dehidroepiandrosterona sulfato (DHEAS), y función renal (incremento de la creatinina plasmática y depuración de la creatinina).

- niveles plasmáticos de proteínas (transportadoras), (por ejemplo, globulina fijadora de corticosteroides y fracciones de lípidos/lipoproteínas).
- parámetros del metabolismo de los carbohidratos
- parámetros de la coagulación y fibrinólisis.
- disminución en los niveles de folato sérico.

7. PRECAUCIONES EN RELACION CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD.

Véanse Precauciones generales (carcinoma de los órganos reproductores) y también Precauciones o restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia.

13. DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACION

No inicie o continúe el uso de Minulet[®] si está embarazada o existe la sospecha.
COMO TOMAR MINULET[®]

Las tabletas 1-21 contienen ingredientes activos (tabletas activas)

Las tabletas deben ser ingeridas en el orden indicado en el envase, diariamente y alrededor de la misma hora. Debe tomarse una tableta activa diariamente por 21 días consecutivos seguidos entonces por un intervalo de 7 días libre de tabletas. Cada envase subsecuente se inicia después de un intervalo de 7 días de descanso. El sangrado por supresión usualmente inicia en el 2o ó 3er día después de la toma de la última tableta y podría no haber terminado para cuando el siguiente envase deba iniciarse.

COMO INICIAR MINULET[®]

Sin uso de otro anticonceptivo hormonal (en el último mes)

La usuaria deberá tomar Minulet[®] el primer día de su ciclo menstrual natural (por ej.: es decir, el primer día de su sangrado menstrual).

Cambio a partir de otro AOC

Preferiblemente el uso de Minulet[®] deberá empezar al día siguiente de la última tableta del anticonceptivo previo que se haya tomado; o a más tardar, al día siguiente del correspondiente período libre de tabletas o de las tabletas inactivas del anticonceptivo previo.

Cambio de un método de control de la natalidad con progestina sola (píldora, implante, dispositivo intrauterino, inyección)

- La usuaria puede discontinuar el uso de la progestina sola a partir de cualquier día; el uso de Minulet[®] deberá empezar el siguiente día.
- Deberá empezar Minulet[®] el mismo día que remuevan el implante de progestina solo o, cuando se remueve el DIU de progestina sola
- El uso de Minulet[®] deberá iniciar el día en que la siguiente inyección de progestina sola está programada

En cada una de estas situaciones, se aconseja a la usuaria que use adicionalmente un método de refuerzo de control de la natalidad no hormonal durante los primeros 7 días de la toma de Minulet[®]

Posterior a un aborto del primer trimestre

Puede iniciar Minulet* inmediatamente. No son necesarias medidas anticonceptivas adicionales.

Posparto

Porque el período postparto inmediato se asocia con un incremento en el riesgo de tromboembolias, el uso de Minulet® no deberá iniciarse antes del día 28 del postparto en una mujer que no esté lactando o un aborto del segundo trimestre. Debe aconsejarse a la mujer que emplee un método de refuerzo no hormonal –de control de la natalidad durante los primeros 7 días de la toma de Minulet®. Sin embargo, si ya ha ocurrido el coito, debe excluirse un embarazo antes del inicio del uso de Nordet; de otra forma la mujer deberá esperar a su primer período menstrual antes de iniciar el uso de Minulet®. (Véase Precauciones generales – *tromboembolismo* y Restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia).

MANEJO DE TABLETAS OMITIDAS

La protección anticonceptiva puede disminuir si se omiten las tabletas particularmente, si las tabletas omitidas prolongan el intervalo de tabletas inactivas.

- Si se omite una tableta de Minulet®, pero se recuerda dentro de las 12 horas de la dosis usual, ésta deberá tomarse tan pronto como se recuerde. Las tabletas subsecuentes deben tomarse a la hora habitual.
- Si se omite una tableta activa de Minulet® y se recuerda en más de 12 horas de la dosis usual o si dos o más tabletas activas se omiten, la protección anticonceptiva puede reducirse. La última tableta omitida debe tomarse tan pronto como se recuerde, que puede significar tomar 2 tabletas en un día. Las subsecuentes tabletas deben administrarse a la hora habitual. Deberá utilizarse un método anticonceptivo no hormonal de apoyo durante los siguientes 7 días.
- Si la usuaria toma la última tableta activa antes de terminar el intervalo de 7 días durante el cual el uso de un método de refuerzo no hormonal de control de la natalidad se requiere, deberá empezar con un nuevo envase inmediatamente. No deberá haber un intervalo libre de tabletas entre los envases. Esto previene una suspensión prolongada en el intervalo de la toma de tabletas por la reducción del riesgo de una ovulación de escape. No es probable que la usuaria tenga un sangrado por supresión, hasta que todas las tabletas del nuevo envase sean tomadas, a pesar ello puede presentar un manchado o sangrado disruptivo durante la toma del medicamento. Si la usuaria no presenta el sangrado por supresión después de tomar todas las tabletas segundo envase, se deberá descartar un embarazo antes de reanudar la toma del Minulet®.

Las siguientes instrucciones son una alternativa en el manejo de tabletas omitidas:

- Si se omite una tableta de Minulet® se deberá tomar tan pronto como se recuerde; las subsecuentes tabletas deben tomarse a la hora habitual.
- Si se omiten dos tabletas activas consecutivas durante la primera o segunda semana, se deberán tomar 2 tabletas el día en que se recordó y 2 tabletas al día siguiente. Las subsecuentes tabletas deben administrarse a la hora habitual. Deberá utilizarse un método anticonceptivo no hormonal durante los siguientes 7 días.
- Si se omiten dos tabletas activas consecutivas durante la tercera semana o tres o más tabletas activas consecutivas de la semana 1 a la 3, se deberá realizar lo siguiente:
 - a) las usuarias que comenzaron el primer día, deberán tirar cualquier tableta remanente en el empaque actual y comenzar uno nuevo empaque el mismo día;
 - b) usuarias que iniciaron el domingo, deberán continuar tomando una tableta hasta el siguiente domingo. El domingo se deberá desechar cualquier tableta en el envase y se deberá comenzar uno nuevo el mismo día.
- Ambas tanto las usuarias del día uno y las usuarias del domingo, deberán usar un método anticonceptivo de control de la natalidad no hormonal durante los siguientes 7 días. La usuaria puede no tener un sangrado por supresión sino hasta que todas las tabletas del nuevo empaque se hayan tomado. Si la usuaria no presenta un sangrado por supresión después de que todas las tabletas en el nuevo empaque se hayan tomado, deberá descartarse la posibilidad de un embarazo.

No se requiere de acciones especiales si las tabletas inactivas son omitidas durante la semana cuatro, siempre y cuando la primera tableta activa del siguiente envase se empiece en el día adecuado.

RECOMENDACIONES EN CASO DE VOMITO Y/O DIARREA

Si el vómito o diarrea se presenta dentro de las 4 horas subsiguientes a la toma de una tableta, la absorción puede ser incompleta. Se requiere el uso de tabletas del envase de respaldo como se describe abajo. Referirse a las recomendaciones para el uso de tabletas olvidadas. La usuaria deberá tomar la(s) tableta(s) necesaria(s) de otro envase de respaldo.

COMO RETRASAR UN PERIODO

Para retrasar un período menstrual, la usuaria deberá saltar el intervalo libre de tabletas e inmediatamente iniciar con un nuevo empaque de Minulet®. El retraso puede continuarse tanto como se desee hasta que todas las tabletas en el nuevo envase se hayan ingerido. Durante el retraso la usuaria puede experimentar sangrado espontáneo o manchado. La ingesta regular de Minulet® deberá reiniciarse después del intervalo de los 7 días de descanso

14. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACION O INGESTA ACCIDENTAL

Los síntomas en adultos y niños de sobredosificación con anticonceptivos orales pueden incluir náusea, vomito, tensión mamaria, mareo, dolor abdominal, somnolencia/fatiga; puede ocurrir en mujeres sangrado por supresión. No hay un antídoto específico o un posterior tratamiento para la sobredosificación, si es necesario, el tratamiento se dirige hacia los síntomas.

15. PRESENTACIONES

Minulet® 75/20 tabletas: Envase calendario con 21 tabletas, cada una de las cuales contiene 75 mcg de gestodeno y 20 mcg de etinilestradiol.

16. RECOMENDACIONES PARA EL ALMACENAMIENTO

Consérvese a no más de 30°C y en lugar seco.

17. LEYENDAS DE PROTECCION

Literatura exclusiva para el profesional de la salud.
Su venta requiere receta médica.
No se deje al alcance de los niños.
No se emplee si hay sospecha de embarazo.
Este producto deberá usarse bajo estricto control médico.

18. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

Pfizer, S.A. de C.V.
Km. 63 Carretera México Toluca
Zona Industrial, C.P. 50140
Toluca, México, México.

19. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO

Registro Número SSA: 011M90SSA

® Marca Registrada

Clave de IPP: 183300415D0071

Fecha de aprobación: 01-Jun-2018

<i>Para control Interno de Pfizer</i>	
Elaboró:	Ariadna Herrera
Revisión PCO :	Janahara Howard
Médico que revisó y aprobó:	Maria Luisa Almeida
Fecha de Aprobación:	18-abr.-18
Referencia:	CDS versión 13.0
Motivo y descripción del cambio:	Actualización de CDS en los rubros: 10.Interacciones medicamentosas y de otro género, 16.Recomendaciones para el almacenamiento y 17.Leyendas de protección

INFORMACION PARA PRESCRIBIR REDUCIDA

MINULET®
Gestodeno/Etinilestradiol
Tabletas
75 mcg/20 mcg

1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

Minulet®

2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Gestodeno/Etinilestradiol

3. FORMA FARMACEUTICA Y FORMULACION

Tabletas
Fórmula:

Cada tableta de Minulet 75/20 contiene:

Gestodeno	75 mcg
Etinilestradiol	20 mcg
Excipiente cbp	1 tableta

4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Prevención del embarazo.

5. CONTRAINDICACIONES

Los AOCs no deberán usarse en mujeres con:

- Antecedentes o presencia de Trombosis venosa profunda.
- Antecedentes o presencia de Tromboembolia.
- Enfermedad cerebrovascular o enfermedad arterial coronaria.
- Valvulopatía trombogénica.
- Alteraciones trombogénicas rítmicas.
- Trombofilias hereditarias o adquiridas
- Dolor de cabeza con síntomas focales neurológicos, tales como aura
- Diabetes con compromiso vascular.
- Hipertensión no controlada.
- Sospecha o diagnóstico de cáncer de mama o de otra neoplasia estrógeno-dependiente.
- Adenomas o carcinomas hepáticos o enfermedad hepática activa hasta que el funcionamiento no retorne a niveles normales
- Sangrados vaginales no diagnosticados.

- Antecedentes o presencia de pancreatitis asociada a hipertrigliceridemia.
- Sospecha o diagnóstico de embarazo.
- Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de **Minulet®**.

Los AOC están contraindicados para la administración concomitante con ciertos medicamentos antivirales contra el virus de la hepatitis C (VHC), tales como ombitavir, paritaprevir, ritonavir y dasabuvir (ver sección Precauciones Generales- Neoplasia hepática/enfermedad hepática/hepatitis C)

6. PRECAUCIONES GENERALES

Examen médico

Antes de iniciar el uso de un AOC, se deberá llevar a cabo una historia individual, historia familiar, examen físico, incluyendo la determinación de la presión sanguínea. Deberá llevarse a cabo un examen de las mamas, hígado, extremidades y órganos pélvicos. Se deberá realizar un frotis de Papanicolaou si la paciente ha sido sexualmente activa o si se indica de otra forma.

Este examen deberá repetirse por lo menos anualmente durante el uso de los AOCs.

La primera visita de seguimiento deberá ser tres meses después de que se prescribió el AOC. En cada visita anual, el examen deberá incluir aquellos procedimientos que fueron llevados a cabo en la visita inicial, como se describió previamente

Efectos en lípidos y carbohidratos

Se ha reportado intolerancia a la glucosa en usuarias de AOCs. Se deberá realizar un monitoreo cercano en mujeres con intolerancia a la glucosa o diabetes mellitus. Ver sección **Contraindicaciones**

Mientras están ingiriendo anticonceptivos una pequeña proporción de mujeres tendrán cambios adversos en los lípidos. Se deberá de considerar en mujeres con dislipidemias no controladas, el uso de control de la natalidad no hormonal. Se puede presentar hipertrigliceridemia persistente en una pequeña proporción de usuarias. La elevación de los triglicéridos en usuarias de AOCs plasmáticos puede llevar a pancreatitis y otras complicaciones.

Los estrógenos incrementan las lipoproteínas de alta densidad séricas (HDL) mientras que la disminución de HDL sérico se ha reportado con muchos de los progestágenos. Algunas progestinas pueden elevar las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y llevar a un menor control de las hiperlipidemias. El efecto neto de los AOCs depende del balance alcanzado entre las dosis y naturaleza de estrógenos y progestinas, y la cantidad absoluta de la progestina utilizada en el AOC. Deberá considerarse la cantidad de ambas hormonas para la selección del AOC.

Si se ha seleccionado el uso de un AOC en mujeres con tratamiento para hiperlipidemias, éstas deberán ser estrechamente monitoreadas.

Sangrado genital

En algunas mujeres, el sangrado por supresión no se presenta durante el intervalo libre de tabletas. Si el AOC no se ha utilizado conforme a las indicaciones previas al primer sangrado por supresión, o si no se han presentado 2 sangrados consecutivos, la ingestión de las tabletas deberá discontinuarse y utilizar un método de control de la natalidad no hormonal hasta que la posibilidad de embarazo sea descartada.

Especialmente durante los 3 primeros meses de uso, las usuarias podrían presentar sangrados/manchados espontáneos. El tipo y dosis de progestina son importantes. Si este

sangrado persiste o recurre, deberán descartarse otras causas no hormonales a través de medidas diagnósticas adecuadas para eliminar embarazo, proceso infeccioso, malignidad u otras condiciones. Si se ha descartado cualquier patología se puede continuar con los AOCs o cambiar a otra formulación.

Algunas mujeres pueden presentar amenorrea posterior al uso de AOCs (posiblemente con anovulación) u oligomenorrea, especialmente cuando preexistía tal condición.

Depresión

Las pacientes con antecedentes de depresión deberán ser cuidadosamente monitoreadas e interrumpir el medicamento si la depresión recurre a un grado serio. Si la paciente presenta una depresión significativa mientras utiliza AOCs deberá suspenderlo y utilizar un método de control de la natalidad alternativo alerno e intentar determinar si los síntomas están relacionados al medicamento.

Uso pediátrico

Se ha establecido la seguridad y eficacia de los AOCs en mujeres en edad reproductiva. El uso de estos productos antes de la menarquia no está indicado.

Uso geriátrico

Los AOCs no están indicados para el uso en mujeres postmenopáusicas.

Otros

Deberá aclararse a las pacientes que este producto no protege contra las infecciones por VIH (SIDA) u otras enfermedades de transmisión sexual.

La diarrea y/o vómito puede reducir la absorción hormonal dando por resultado una disminución en la concentración sérica. (Ver **Precauciones generales** y **Dosis y vía de administración**)

ADVERTENCIAS ESPECIALES

Fumar cigarrillos incrementa el riesgo de reacciones adversas cardiovasculares serias en usuarias de AOCs. Este riesgo aumenta con la edad y en fumadoras (en estudios epidemiológicos, fumar 15 o más cigarrillos por día se asoció con un incremento en el riesgo) y es mucho más marcado en mujeres mayores de 35 años de edad. Deberá aconsejarseles enfáticamente que dejen de fumar.

a. Trombosis Arterial y Venosa y Tromboembolismo

El uso de AOCs se asocia con un incremento en el riesgo de trombosis arterial y venosa y eventos tromboembólicos.

Con el afán de mantener los buenos principios terapéuticos se debe minimizar la exposición a los estrógenos y progestinas. En particular, para cualquier combinación de estrógenos/progestina, el régimen de dosificación prescrito debe ser el que contenga la menor cantidad de estrógenos y progestinas compatibles con la menor tasa de fracasos y las necesidades de las pacientes por individual.

Las nuevas usuarias de AOCs deberán iniciar con aquellas preparaciones que tengan menos de 50 mcg de estrógenos.

- ***Trombosis Venosa y Tromboembolismo***

El uso de AOCs incrementa el riesgo de trombosis venosa y eventos tromboembólicos. El reporte de eventos incluye trombosis venosa profunda y embolia pulmonar. Para información sobre trombosis vascular de la retinal, ver la sección de Lesiones Oculares.

El uso de cualquier AOC conlleva un incremento en el riesgo de eventos de trombosis venosa y tromboembolismo comparado con las no usuarias. El exceso de riesgo es mayor durante el primer año que una mujer usa por primera vez un anticonceptivo oral combinado. Este incremento en el riesgo es menor al riesgo de eventos de trombosis venosa y tromboembolismo asociados con el embarazo, estimado en 60 casos por 100,000 mujer-años. El tromboembolismo venoso es fatal en 1-2% de los casos.

Los estudios epidemiológicos han mostrado que la incidencia de tromboembolismo venoso en usuarias de anticonceptivos orales con dosis bajas de estrógenos (<50 mcg etinilestradiol) se encuentran en un rango de 20 a 40 casos por 100,000 mujeres-años; la estimación de este riesgo varía dependiendo de la progestina. Esto compara con 5 a 10 casos por 100,000 mujeres-años para las no-usuarias.

Varios estudios epidemiológicos han demostrado que las mujeres que utilizan AOCs que contienen etinilestradiol y una progestina tal como el gestodeno, están en un riesgo mayor de eventos de trombosis venosa y tromboembolismo comparadas con las mujeres que utilizan AOCs que contienen menos de 50µg de etinilestradiol y la progestina levonorgestrel. Sin embargo, los datos de otros algunos estudios adicionales no han demostrado este riesgo incrementado.

Para los AOCs que contienen gestodeno con 20 µg de etinilestradiol tales como el Minulet® 75/20 no hay datos del riesgo comparativo de eventos trombóticos venosos o tromboembólicos. Toda esta información debe ser tomada en cuenta cuando se prescribe un AOC.

En mujeres con condiciones predisponentes a trombosis venosa o tromboembolismo el riesgo de eventos de trombosis venosa y tromboembolismo se incrementa aún más. Se debe tener precaución cuando se prescriben AOCs a estas mujeres.

Algunos ejemplos de estas condiciones son:

- Obesidad.
- Cirugía o traumatismo con mayor riesgo de trombosis.
- Parto reciente o aborto del segundo trimestre.
- Inmovilización prolongada.
- Conforme avanza la edad.

Más factores de riesgo, que representan contraindicaciones para el uso de AOCs, se encuentran listados en la sección de **Contraindicaciones**.

Se ha reportado un aumento en el riesgo relativo, dos a cuatro veces, de complicaciones tromboembólicas postoperatorias en las usuarias de AOCs. El riesgo relativo de trombosis venosa en mujeres con predisposiciones es del doble comparado con mujeres sin tales condiciones. De ser posible, los AOCs deben suspenderse:

- cuatro semanas antes y hasta dos semanas después, de una cirugía electiva con aumento en el riesgo de trombosis y,
- durante la inmovilización prolongada.

Porque el período posparto inmediato se asocia con un incremento en el riesgo de tromboembolismo, el uso de AOCs deberá iniciarse no antes del día 28 posterior al parto en una mujer que no esté lactando o un aborto del segundo trimestre del embarazo.

- ***Trombosis Arterial y Tromboembolismo***

El uso de AOCs incrementa el riesgo de trombosis arterial y eventos tromboembólicos. Los reportes incluyen infarto al miocardio y eventos cerebrovasculares (hemorragia e isquemia cerebral accidente isquémico transitorio).

En mujeres con factores de riesgo, se incrementa el riesgo de trombosis arterial y eventos tromboembólicos.

Los AOCs deberán prescribirse con mucha cautela en mujeres con factores de riesgo para trombosis arterial y eventos tromboembólicos.

Algunos ejemplos de estas condiciones son:

- Tabaquismo
- Hipertensión
- Hiperlipidemias
- Obesidad
- Conforme avanza la edad.

Aquellas usuarias de AOCs y que padecen migraña (particularmente migraña con aura), pueden tener mayor riesgo de apoplejía (Ver sección **Contraindicaciones**).

Más factores de riesgo, que representan contraindicaciones para el uso de AOCs, se enlistan en las contraindicaciones

b. Lesiones Oculares.

Existen reportes de trombosis vascular retinal y el uso de AOCs que pueden llevar a una pérdida de la visión parcial o total. Deberán discontinuarse los AOCs y evaluarse inmediatamente la causa si se presentan signos o síntomas tales como cambios visuales, proptosis o diplopía, papiledema o lesión vascular retinal.

c. Presión Arterial.

Se ha reportado incremento de la presión arterial en mujeres que toman AOCs.

Es preferible administrar otro tipo método de control de la natalidad en mujeres hipertensas, historia de hipertensión o enfermedades relacionadas a la hipertensión (incluyendo algunas enfermedades renales). Si en estos casos se utilizaran los AOCs, se recomienda realizar un monitoreo muy cercano y si se presentara un incremento en la presión arterial, se deberán discontinuar los AOCs.

La presión sanguínea elevada está asociada a el uso de AOC y generalmente se normaliza una vez que se discontinúa, y luego al parecer no hay diferencia en la presencia de hipertensión entre los que usan y los que nunca han usado.

Los AOCs están contraindicados en mujeres con hipertensión no controlada. Ver sección de Contraindicaciones.

d. Carcinoma de los órganos reproductores

- **Cáncer cervical**

El factor de riesgo más importante para el cáncer cervical es la infección persistente del virus del papiloma humano.

Algunos estudios sugieren que el uso de AOCs se ha asociado a un incremento en el riesgo de neoplasia cervical intraepitelial o cáncer cervical invasivo en algunas poblaciones de mujeres. Por ejemplo, los resultados de un meta-análisis de 24 estudios epidemiológicos indicaron que entre las usuarias actuales de anticonceptivos orales, el riesgo relativo de cáncer cervical invasivo incrementó con el incremento de la duración del uso. El riesgo relativo para 5 o más años de uso contra nunca-usarlo fue 1.90 (95% intervalo de confianza 1.69-2.13). El riesgo relativo disminuyó después de dejar de usarlo y por 10 o más años no fue significativamente diferente del de las nunca-usuarias. Sin embargo, existe aún la controversia sobre el grado en el cual tales hallazgos pueden deberse a diferencias en la conducta sexual y a otros factores. En los casos de sangrado genital anormal no diagnosticado, está indicado realizar medidas diagnósticas adecuadas.

- **Cáncer de mama**

Los factores de riesgo establecidos para el desarrollo de cáncer de mama incluyen la edad, historia familiar, obesidad, nuliparidad, y la edad tardía del primer embarazo a término.

Se realizó un meta-análisis de 54 estudios epidemiológicos, el cual reportó un riesgo relativo ligeramente elevado (RR= 1.24) de cáncer de mama diagnosticado en usuarias de AOCs, comparado con mujeres que nunca los han usado. El riesgo desaparece gradualmente durante el curso de los diez años subsiguientes a la interrupción del uso de AOCs. Estos estudios no otorgan evidencia de una causalidad. El patrón observado en el incremento en el riesgo relativo del diagnóstico de cáncer de mama, pudiera deberse a una detección más temprana de cáncer de mama en usuarias de AOCs (debido a un monitoreo clínico más regular), a los efectos biológicos de los AOCs, o a una combinación de ambos factores. Debido a que el cáncer de mama es raro en mujeres menores a 40 años de edad, el exceso en el número de diagnósticos adicionales de cáncer de mama en usuarias actuales y recientes de AOCs es menor al riesgo de cáncer de mama que se presenta a lo largo de toda la vida. El diagnóstico de cáncer de mama en usuarias tiende a ser menos avanzado clínicamente, que los cánceres diagnosticados en quienes nunca fueron usuarias.

e. Neoplasia hepática/enfermedad hepática/hepatitis C

En casos muy raros y en casos extremadamente raros, se han asociado adenomas hepáticos y carcinoma hepatocelular, al uso de AOCs. El riesgo parece incrementarse con la duración del uso de los AOCs. La ruptura de los adenomas hepáticos puede causar la muerte por hemorragia intraabdominal. Las usuarias con antecedentes de colestasis relacionada a los AOCs y las que desarrollaron colestasis durante el embarazo tienen mayor tendencia a desarrollar colestasis con el uso de AOCs. Tales pacientes que usaron los AOCs deberán ser monitoreadas cuidadosamente, y el uso de AOC deberá ser discontinuado.

Se ha reportado daño hepatocelular con el uso de AOCs. La identificación temprana de los daños hepatocelulares relacionados con el medicamento podría disminuir la severidad de la hepatotoxicidad cuando el medicamento es discontinuado. Si se diagnostica un daño hepatocelular, las pacientes deberán detener el uso de su AOC, usar una forma no hormonal de contracepción y consultar a su médico.

Las alteraciones agudas o crónicas de la función hepática pueden necesitar la discontinuación del uso de los AOC hasta que la función hepática haya regresado a la normalidad.

Hepatitis C

Durante los ensayos clínicos tratados para infecciones por VHC con los medicamentos que contienen ombitasvir, paritaprevir, ritonavir y dasabuvir con o sin ribavirina, se observaron con más frecuencia elevaciones 5 veces mayores al límite superior normal (LSN) en las transaminasas (ALT) significativamente en mujeres que ingerían medicamentos con etinilestradiol, tales como AOC, (ver la sección Contraindicaciones e Interacciones medicamentosas y de otro género)..

f. **Migrañas/cefaleas**

El inicio o exacerbación de migraña o el desarrollo de cefalea con un nuevo patrón, que sea recurrente, persistente o severo, requiere suspender los AOCs y la evaluación de la causa.

Las mujeres que padecen migraña, particularmente migraña con aura, pueden tener mayor riesgo de apoplejía. (Ver sección **Contraindicaciones**)

g. **Inmune**

Angioedema

Los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar los síntomas de angioedema, particularmente en mujeres con angioedema hereditario.

7. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

No inicie o continúe el uso de MINULET[®] si existe o se sospecha embarazo.

Si el embarazo ocurre durante el uso de AOCs, éstos se deberán discontinuar. No hay evidencia concluyente de que los estrógenos y la progestina contenida en el AOC dañarán al niño en desarrollo si ocurre la concepción accidentalmente durante el uso de los AOC. Ver sección **Contraindicaciones**.

Pequeñas cantidades de anticonceptivos esteroidales y/o sus metabolitos se han identificado en la leche materna y algunos efectos adversos se han reportado en niños, incluyendo ictericia y aumento del tamaño de las mamas.

La lactancia puede verse afectada por los AOCs ya que los AOC pueden reducir la cantidad y cambiar la composición de la leche.

Por lo general, no se recomienda el uso de AOCs hasta que la madre haya destetado completamente a su hijo.

8. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Las reacciones adversas se enuncian en la Tabla en categorías de frecuencia CIOMS:

Muy comunes:	≥ 10%
Comunes:	≥ 1% y < 10%
No comunes:	≥ 0.1% y < 1%
Raras:	≥ 0.01% < 0.1%
Muy raras:	< 0.01%

El uso de AOCs se ha asociado con un riesgo incrementado de lo siguiente:

- Riesgo de eventos de trombosis arterial y venosa y tromboembolias incluyendo infarto al miocardio, apoplejía, trombosis venosa y embolia pulmonar.
- Riesgo de neoplasia cervical intraepitelial y cáncer cervical.

- Riesgo de diagnóstico de cáncer de mama.
- Riesgo de tumores hepáticos benignos (ej. Hiperplasia nodular focal, adenomas hepáticos)

Véase también PRECAUCIONES GENERALES.

Clase órgano o sistema	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	
Comunes	Vaginitis, incluyendo candidiasis
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas	
Muy raras	Carcinomas hepatocelulares
Trastornos del sistema inmune	
Rara	Reacciones anafilácticas/anafilactoides, incluyendo casos muy raros de urticaria, angioedema, y reacciones severas con síntomas respiratorios y circulatorios.
Muy raras	Exacerbación del lupus eritematoso sistémico.
Trastornos de la nutrición y metabolismo	
No comunes	Cambios en el apetito (aumento o disminución)
Raros	Intolerancia a la glucosa
Muy raros	Exacerbación de la porfiria
Trastornos psiquiátricos	
Comunes	Cambios en el humor, incluyendo depresión; cambios en la libido.
Trastornos del sistema nervioso	
Muy comunes	Dolor de cabeza, incluyendo migrañas.
Comunes	Nerviosismos; vértigo
Muy raros	Exacerbación de la corea
Trastornos oculares	
Raros	Intolerancia a los lentes de contacto
Muy raros	Neuritis óptica*; trombosis vascular retineana
Trastornos vasculares	
Muy comunes	Agravación de las venas varicosas
Trastornos gastrointestinales	
Comunes	Náusea; vómito; dolor abdominal
Poco comunes	Calambres abdominales; distensión abdominal
Muy raros	Pancreatitis, colitis isquémica
Desconocido	Enfermedad intestinal inflamatoria (Enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa)
Trastornos hepato-biliares	
Raros	Ictericia colestática
Muy raros	Trastornos de la vesícula biliar, incluyendo litiasis**
Desconocidos	Daño hepatocelular (ej., hepatitis, función hepática anormal)
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	
Frecuente	Acné
Poco frecuentes	Eritema; cloasma (melasma), que puede persistir; hirsutismo; alopecia
Raros:	Eritema nodoso
Muy raros:	Eritema multiforme
Trastornos renales y urinarios	
Muy raros:	Síndrome urémico hemolítico
Trastornos del sistema reproductor y mamario	
Muy frecuente	Sangrado/manchado espontáneo

Frecuente	Mastalgia; sensibilidad; aumento; agrandamiento; secreción mamaria; dismenorrea; cambios en el flujo menstrual; cambios en el ectropión cervical y secreción; amenorrea
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	
Frecuentes	Retención de líquidos/edema
Investigaciones	
Frecuentes	Cambios en peso (aumento o disminución)
Poco frecuentes	Aumentos en la presión sanguínea; cambios en los niveles séricos de lípidos, incluyendo hipertrigliceridemia
Raros	Disminución en los niveles séricos de folatos***

*La neuritis óptica puede ocasionar una pérdida parcial o completa de la visión.

** Los AOCs pueden agravar las enfermedades de vesícula biliar existentes y pueden acelerar el desarrollo de estas enfermedades en mujeres previamente asintomáticas.

*** Los niveles de folatos séricos puede disminuirse por la terapia con AOCs, lo cual puede resultar clínicamente significativo si la mujer se embaraza en un periodo corto posterior a la discontinuación.

9. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

Las interacciones entre Etinilestadiol (EE) y otros medicamentos pueden llevar a un aumento o disminución en las concentraciones séricas, respectivamente.

La administración concomitante con medicamentos que contienen ombitasvir, paritaprevir/ritonavir y dasabuvir, con o sin ribavirina, pueden aumentar el riesgo de elevaciones de ALT (ver Contraindicaciones y Precauciones generales: Neoplasia hepática/enfermedad hepática/hepatitis C).

Por lo tanto, las consumidoras de AOC deben cambiar a un método anticonceptivo alternativo (p. ej. Anticonceptivos que solamente contienen progestágenos o métodos no hormonales) antes de comenzar con el tratamiento con medicamentos antivirales contra VHC, tales como ombitasvir, paritaprevir, ritonavir y dasabuvir. Se puede reanudar la administración de AOC 2 semanas después de completar el tratamiento con un medicamento antiviral contra VHC.

La disminución en las concentraciones séricas del EE puede llevar a un aumento en la incidencia de sangrados espontáneos e irregularidades menstruales y, posiblemente, a una disminución en la eficacia de los AOCs.

Se recomienda, que durante el uso concomitante del EE y medicamentos que disminuyan sus concentraciones séricas, el uso de un método de control natal no hormonal (condón y espermaticidas) adicional a **Minulet**[®]. En caso de que se considere el uso prolongado de tales medicamentos, los AOCs no deberían de ser la primera opción anticonceptiva.

Después de discontinuar los medicamentos que llevan a una disminución en las concentraciones séricas del EE, se recomienda el uso un método anticonceptivo no hormonal por lo menos por 7 días. Es aconsejable que el método no hormonal de barrera se prolongue sobre todo si los medicamentos utilizados son inductores enzimáticos hepáticos que darán como resultado una disminución en las concentraciones séricas del EE. Puede tomar semanas para que la inducción enzimática cese lo cual dependerá de las dosis, duración y velocidad de eliminación del inductor.

Algunas sustancias que disminuyen las concentraciones séricas del EE son:

- Cualquier sustancia que disminuye el tránsito gastrointestinal y, por lo tanto, la absorción del EE.

- Inductores enzimáticos microsomales hepáticos como: rifampicina, rifabutina, barbitúricos, primidona, fenilbutazona, fenitoína, dexametasona, griseofulvina, topiramato, algunos inhibidores de las proteasas, modafinil.
- *Hypericum perforatum* conocido también como Hierba de San Juan y ritonavir (posiblemente por inducción de enzimas hepáticas microsomales).

Algunas sustancias que aumentan las concentraciones séricas del EE son:

- Atorvastatina
- Inhibidores competitivos para la sulfatación en la pared gastrointestinal, tales como el ácido ascórbico (Vitamina C) y paracetamol (acetaminofen).
- Sustancias que inhiben al citocromo P450 isoenzima CYP 3A4 tales como indinavir, fluconazol y troleandomicina*.

La troleandomicina puede incrementar el riesgo de colestasis intrahepática durante la coadministración de AOCs.

El EE puede interferir con el metabolismo de otros medicamentos al inhibir las enzimas microsomales hepáticas o al inducir la conjugación hepática, particularmente la glucuronidación. Por lo anterior, las concentraciones plasmáticas y tisulares pueden aumentar (ciclosporina, teofilina, corticoides) o disminuir (ej., lamotrigina).

Se ha reportado que en pacientes que reciben flunarizina, el uso de AOCs incrementa el riesgo de galactorrea.

Se han notificado casos de embarazo cuando los AOCs fueron coadministrados con ciertos antibióticos (p. Ej., Ampicilina y otras penicilinas, tetraciclinas).

La Información para Prescribir de los medicamentos concomitantes deberá consultarse para identificar las interacciones potenciales.

*A pesar de que el ritonavir es un inhibidor del citocromo P-450 3A4, el tratamiento con ritonavir ha mostrado la disminución de las concentraciones (ver arriba)

10. PRECAUCIONES EN RELACION CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD.

Véanse Precauciones generales (carcinoma de los órganos reproductores) y también Precauciones o restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia.

11. DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACION

No inicie o continúe el uso de Minulet[®] si está embarazada o existe la sospecha.
COMO TOMAR MINULET[®]

Las tabletas 1-21 contienen ingredientes activos (tabletas activas)

Las tabletas deben ser ingeridas en el orden indicado en el envase, diariamente y alrededor de la misma hora. Debe tomarse una tableta activa diariamente por 21 días consecutivos seguidos entonces por un intervalo de 7 días libre de tabletas. Cada envase subsecuente se inicia después de un intervalo de 7 días de descanso. El sangrado por supresión usualmente inicia en el 2o ó 3er día después de la toma de la última tableta y podría no haber terminado para cuando el siguiente envase deba iniciarse.

COMO INICIAR **MINULET**[®]

Sin uso de otro anticonceptivo hormonal (en el último mes)

La usuaria deberá tomar Minulet[®] el primer día de su ciclo menstrual natural (por ej.: es decir, el primer día de su sangrado menstrual).

Cambio a partir de otro AOC

Preferiblemente el uso de Minulet[®] deberá empezar al día siguiente de la última tableta del anticonceptivo previo que se haya tomado; o a más tardar, al día siguiente del correspondiente período libre de tabletas o de las tabletas inactivas del anticonceptivo previo.

Cambio de un método de control de la natalidad con progestina sola (píldora, implante, dispositivo intrauterino, inyección)

- La usuaria puede discontinuar el uso de la progestina sola a partir de cualquier día; el uso de Minulet[®] deberá empezar el siguiente día.
- Deberá empezar Minulet[®] el mismo día que remuevan el implante de progestina solo o, cuando se remueve el DIU de progestina sola
- El uso de Minulet[®] deberá iniciar el día en que la siguiente inyección de progestina sola está programada

En cada una de estas situaciones, se aconseja a la usuaria que use adicionalmente un método de refuerzo de control de la natalidad no hormonal durante los primeros 7 días de la toma de Minulet[®]

Posterior a un aborto del primer trimestre

Puede iniciar Minulet* inmediatamente. No son necesarias medidas anticonceptivas adicionales.

Posparto

Porque el período postparto inmediato se asocia con un incremento en el riesgo de tromboembolias, el uso de Minulet[®] no deberá iniciarse antes del día 28 del postparto en una mujer que no esté lactando o un aborto del segundo trimestre. Debe aconsejarse a la mujer que emplee un método de refuerzo no hormonal –de control de la natalidad durante los primeros 7 días de la toma de Minulet[®]. Sin embargo, si ya ha ocurrido el coito, debe excluirse un embarazo antes del inicio del uso de Nordet; de otra forma la mujer deberá esperar a su primer período menstrual antes de iniciar el uso de Minulet[®]. (Véase Precauciones generales – *tromboembolismo* y Restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia).

MANEJO DE TABLETAS OMITIDAS

La protección anticonceptiva puede disminuir si se omiten las tabletas particularmente, si las tabletas omitidas prolongan el intervalo de tabletas inactivas.

- Si se omite una tableta de Minulet[®], pero se recuerda dentro de las 12 horas de la dosis usual, ésta deberá tomarse tan pronto como se recuerde. Las tabletas subsecuentes deben tomarse a la hora habitual.
- Si se omite una tableta activa de Minulet[®] y se recuerda en más de 12 horas de la dosis usual o si dos o más tabletas activas se omiten, la protección anticonceptiva puede reducirse. La última tableta omitida debe tomarse tan pronto como se recuerde, que puede significar tomar 2 tabletas en un día. Las subsecuentes tabletas deben administrarse a la hora habitual. Deberá utilizarse un método anticonceptivo no hormonal de apoyo durante los siguientes 7 días.
- Si la usuaria toma la última tableta activa antes de terminar el intervalo de 7 días durante el cual el uso de un método de refuerzo no hormonal de control de la natalidad se requiere, deberá empezar con un nuevo envase inmediatamente. No deberá haber un intervalo libre de tabletas entre los envases. Esto previene una suspensión prolongada en el intervalo de la toma de tabletas por la reducción del riesgo de una ovulación de escape. No es probable que la usuaria tenga un sangrado por supresión, hasta que todas las tabletas del nuevo envase sean tomadas, a pesar ello puede presentar un manchado o sangrado disruptivo durante la toma del

medicamento. Si la usuaria no presenta el sangrado por supresión después de tomar todas las tabletas segundo envase, se deberá descartar un embarazo antes de reanudar la toma del Minulet®.

Las siguientes instrucciones son una alternativa en el manejo de tabletas omitidas:

- Si se omite una tableta de Minulet® se deberá tomar tan pronto como se recuerde; las subsecuentes tabletas deben tomarse a la hora habitual.
- Si se omiten dos tabletas activas consecutivas durante la primera o segunda semana, se deberán tomar 2 tabletas el día en que se recordó y 2 tabletas al día siguiente. Las subsecuentes tabletas deben de administrarse a la hora habitual. Deberá utilizarse un método anticonceptivo no hormonal durante los siguientes 7 días.
- Si se omiten dos tabletas activas consecutivas durante la tercera semana o tres o más tabletas activas consecutivas de la semana 1 a la 3, se deberá realizar lo siguiente:
 - a) las usuarias que comenzaron el primer día, deberán tirar cualquier tableta remanente en el empaque actual y comenzar uno nuevo empaque el mismo día;
 - b) usuarias que iniciaron el domingo, deberán continuar tomando una tableta hasta el siguiente domingo. El domingo se deberá desechar cualquier tableta en el envase y se deberá comenzar uno nuevo el mismo día.
- Ambas tanto las usuarias del día uno y las usuarias del domingo, deberán usar un método anticonceptivo de control de la natalidad no hormonal durante los siguientes 7 días. La usuaria puede no tener un sangrado por supresión sino hasta que todas las tabletas del nuevo empaque se hayan tomado. Si la usuaria no presenta un sangrado por supresión después de que todas las tabletas en el nuevo empaque se hayan tomado, deberá descartarse la posibilidad de un embarazo.

No se requiere de acciones especiales si las tabletas inactivas son omitidas durante la semana cuatro, siempre y cuando la primera tableta activa del siguiente envase se empiece en el día adecuado.

RECOMENDACIONES EN CASO DE VOMITO Y/O DIARREA

Si el vómito o diarrea se presenta dentro de las 4 horas subsiguientes a la toma de una tableta, la absorción puede ser incompleta. Se requiere el uso de tabletas del envase de respaldo como se describe abajo. Referirse a las recomendaciones para el uso de tabletas olvidadas. La usuaria deberá tomar la(s) tableta(s) necesaria(s) de otro envase de respaldo.

COMO RETRASAR UN PERIODO

Para retrasar un período menstrual, la usuaria deberá saltar el intervalo libre de tabletas e inmediatamente iniciar con un nuevo empaque de Minulet®. El retraso puede continuarse tanto como se desee hasta que todas las tabletas en el nuevo envase se hayan ingerido. Durante el retraso la usuaria puede experimentar sangrado espontáneo o manchado. La ingesta regular de Minulet® deberá reiniciarse después del intervalo de los 7 días de descanso

12. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACION O INGESTA ACCIDENTAL

Los síntomas en adultos y niños de sobredosificación con anticonceptivos orales pueden incluir náusea, vomito, tensión mamaria, mareo, dolor abdominal, somnolencia/fatiga; puede ocurrir en mujeres sangrado por supresión. No hay un antídoto específico o un posterior tratamiento para la sobredosificación, si es necesario, el tratamiento se dirige hacia los síntomas.

13. PRESENTACIONES

Minulet® 75/20 tabletas: Envase calendario con 21 tabletas, cada una de las cuales contiene 75 mcg de gestodeno y 20 mcg de etinilestradiol.

14. LEYENDAS DE PROTECCION

Literatura exclusiva para el profesional de la salud.
Su venta requiere receta médica.
No se deje al alcance de los niños.
No se emplee si hay sospecha de embarazo.
Este producto deberá usarse bajo estricto control médico.

15. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

Pfizer, S.A. de C.V.
Km. 63 Carretera México Toluca
Zona Industrial, C.P. 50140
Toluca, México, México.

16. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO

Registro Número SSA: 011M90SSA
® Marca Registrada

Clave de IPP: 183300415D0071
Fecha de aprobación: 01-Jun-2018

<i>Para control Interno de Pfizer</i>	
Elaboró:	Ariadna Herrera
Revisión PCO :	Janahara Howard
Médico que revisó y aprobó:	Maria Luisa Almeida
Fecha de Aprobación:	18-abr.-18
Referencia:	CDS versión 13.0
Motivo y descripción del cambio:	Actualización de CDS en los rubros: 10.Interacciones medicamentosas y de otro género, 16.Recomendaciones para el almacenamiento y 17.Leyendas de protección